

# Les cytokines et le fonctionnement du système nerveux mature

PAUL H. PATTERSON

P. H. P. : Biology Division,  
California Institute of Technology,  
Pasadena, CA 91125, USA  
Reprints : P. H. Patterson

## RÉSUMÉ

Cet article passe en revue des évidences récentes portant sur la fonction des cytokines (facteurs de croissance, interleucines, facteurs d'instruction). Outre leur rôle, déjà reconnu, dans la régulation de la survie des neurones,

de la croissance et de l'expression des gènes, pendant le développement, ces signaux intercellulaires dirigeraient des fonctions similaires dans le système nerveux, endommagé comme normal, chez l'adulte. Ici on attire l'attention sur le rôle éventuel des cytokines dans la fonction et dans la plasticité synaptiques. ▲

**Mots clés :** NGF, LIF, TGF, PDGF, IGF, PGF, TNF.

On admet généralement que les cytokines, agissant aussi bien comme facteurs de croissance permissifs que comme facteurs de différenciation instructifs, peuvent réguler la différenciation et la fonction des synapses. Il est peut-être moins généralement admis que les mécanismes et les molécules régulant le développement des circuits dans le système nerveux embryonnaire, puissent aussi influencer le flux d'information synaptique lors de la maturité. Ceci est très vraisemblablement réalisé en modifiant l'efficacité de la transmission en des connexions établies, et cela peut aussi être obtenu en régulant les réarrangements de ces connexions. Protéines et stéroïdes peuvent agir rétroactivement comme facteurs trophiques, contrôlant le nombre de neurones innervant une cellule cible. Il est aussi prouvé que ces facteurs peuvent agir de manière antérograde, permettant à un neurone d'influencer sa cible d'une manière qui n'est pas encore totalement comprise. Par ailleurs il est prouvé que des facteurs neurotrophiques peuvent être produits par les cellules gliales et immunitaires, ainsi que par le neurone lui-même, agissant de façon autocrine. De plus, les cytokines peuvent agir de manière instructive, en conduisant les neurones à adopter un phénotype ou un autre. On sait que des changements spectaculaires des systèmes de neuropeptides associés et de transmetteurs se produisent pendant le développement normal, et qu'ils sont probablement dus à la capacité des facteurs instructifs de différenciation neuronale à diriger l'expression génique.

Ces phénomènes de plasticité de la croissance et de l'expression génique persistent chez l'adulte. Je passe ici en revue quelques preuves de l'implication des facteurs de croissance et de différenciation dans la plasticité synaptique et les comportements particuliers chez l'organisme adulte normal. Ces résultats contribuent, à la conception de plus en plus admise, selon laquelle le système adulte est métastable, et représente un équilibre entre croissance et régression, induction et répression

géniques. Ces éléments confortent aussi l'idée selon laquelle les cytokines sont nécessaires à la maintenance d'un système adulte, et que ces protéines et ces hormones pourraient, en conséquence, être utilisées à des fins thérapeutiques. Alors que les cytokines ont déjà été testées pour leur capacité à sauver des neurones mourants dans les maladies neurodégénératives humaines, elles pourraient aussi être utiles pour modifier l'équilibre des systèmes de neuropeptides et transmetteurs, et même les connexions, dans le but de modifier des anomalies du comportement.

## Les facteurs trophiques et de différenciation dans le développement

De nombreuses familles de cytokines, protéines et stéroïdes, possèdent une activité neurotrophique, contribuant à la survie et à la croissance. La famille des neurotrophines à laquelle appartient le facteur de croissance des nerfs (NGF) est maintenant composée d'au moins quatre membres (NGF, neurotrophine dérivée du cerveau (BDNF), neurotrophine 3 (NT-3), et NT-4/5 ; Thoenen 1991 ; Altin et Bradshaw 1992). Une autre famille qui émerge actuellement est le groupe des cytokines neuropoïétiques, ainsi appelées pour leurs importantes activités aussi bien sur les cellules neurales qu'hématopoïétiques. Cette famille inclut actuellement le facteur de différenciation neuronale cholinergique (CDF ; connu aussi comme facteur inhibant la leucémie : LIF), le facteur neurotrophique cilié (CNTF), l'oncostatine M (OSM), le facteur promoteur de croissance (GPA), et les interleucines 6 et 11 (IL-6,11) (Bazan 1991 ; Patterson 1992 ; Fann et Patterson 1993a). D'autres cytokines à activité trophique sur diverses populations neuronales comportent les facteurs de croissance insulino-mimétiques (IGFs ; Ishii 1993 ; LeRoith *et al.* 1993), les facteurs de croissance des fibroblastes (FGFs ; Hugues *et al.* 1993 ; Thomas 1993 ; Unsicker *et al.* 1993), les

facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGFs ; Hutchins et Jefferson 1992 ; Eccleston *et al.* 1993 ; Collarini et Richardson 1993), et des membres de la super famille des facteurs de croissance transformateurs (TGFs ; Morrison 1993 ; Puolakkainen et Twardzik 1993 ; Lin *et al.* 1993). Des produits gonadiques, de même que des corticostéroïdes et des ecdystéroïdes régulent aussi la survie et la croissance neuronales. (Doupe et Patterson, 1982 ; Weeks et Levine 1990 ; Breedlove 1992 ; Weeks *et al.* 1992).

Il est frappant que les facteurs trophiques, même ceux d'une seule famille, puissent agir sur des populations de neurones se chevauchant partiellement (Korsching 1993). Alors que la réceptivité aux membres des différentes familles est déterminée, par exemple, par l'expression de tel ou tel récepteur de neurotrophine ou de cytokine neuropoïétique à la surface des neurones, souvent, ces récepteurs ne présentent pas une spécificité absolue aux différents membres d'une même famille (Chao 1992 ; Meakin et Shooter 1992 ; Davis *et al.* 1993 ; Taga et Kishimoto 1993 ; Gearing 1993). La signification de ce phénomène pour le développement n'est pas encore claire. Une autre généralisation que l'on voit poindre est que la plupart ou toutes les protéines trophiques peuvent être produites par les neurones de même que par les cellules gliales, les tissus périphériques et les cellules immunitaires (Akwa *et al.* 1991 ; Schlenger et Arnold 1992). Ces résultats indiquent que les facteurs trophiques peuvent fonctionner selon des modes autres que celui traditionnel d'agents rétrogrades dérivés des cibles.

Une action antérograde des facteurs trophiques est suggérée par des résultats obtenus avec le bFGF dans le système visuel. Cette protéine est synthétisée et libérée par les cellules rétinienne *in vivo* (Hagemen *et al.* 1991), et elle peut être transportée de façon antérograde par les neurones du ganglion rétinien vers ses sites cibles dans le corps géniculé latéral et le colliculus supérieur (Ferguson *et al.* 1990). Il est aussi prouvé que les vésicules neurotransmettrices des cellules adrénocromaffines contiennent du bFGF (Westermann *et al.* 1990 ; Presta *et al.* 1991). En outre, des rapports préliminaires indiquent que ces cellules libèrent une activité neurotrophique quand elles sont dépolarisées (Unsicker *et al.* 1990 ; Unsicker *et al.* 1992c). Les cellules chromaffines contiennent aussi plusieurs TGF-bs et un facteur trophique de type CNTF (Unsicker *et al.* 1992c ; Unsicker *et al.* 1993). Puisque les cellules chromaffines ressemblent aux neurones sous de nombreux aspects, et que les neurones produisent des facteurs trophiques (Ernfors *et al.* 1990 ; Wetmore *et al.* 1991 ; Schecterson et Bothwell 1992), il semble hautement probable que ces facteurs soient utilisés dans le système nerveux dans les deux directions antéro- et rétrograde. Il est amplement prouvé que des influences antérogades peuvent réguler la survie neuronale et l'expression des gènes pendant le développement (Oppenheim 1991 ; Goodman 1990). Il est aussi intéressant de noter que les tissus cibles non neuronaux expriment des récepteurs de facteurs neurotrophiques (Davis *et al.* 1991 ; Schecterson et Bothwell 1992).

La mise en évidence du fait qu'un neurone peut exprimer des récepteurs pour un facteur qu'il produit

suggère un rôle autocrine voire intracrine. En fait les neurones pyramidaux sensoriels, sympathiques, moteurs et hippocampaux expriment les ARN messagers de facteurs trophiques et de récepteurs apparentés (Korsching 1993). On a longtemps pensé que les cellules gliales servaient de subsistance aux neurones, et la localisation d'ARNm de facteurs trophiques dans ces cellules étayait ce point de vue (cf. Friedman *et al.* 1992 ; Woodward *et al.* 1992). Néanmoins, on devrait souligner le fait que le site prédominant de l'expression de plusieurs facteurs trophiques dans le cerveau intact est dans les neurones (Bantlow *et al.* 1987 ; Ayer-LeLièvre *et al.* 1988 ; Ernfors *et al.* 1990 ; Garcia-Segura *et al.* 1991 ; Stock *et al.* 1992). Le rôle des cellules immunitaires dans le contexte trophique sera abordé ci-dessous.

Outre le soutien qu'ils apportent à la survie et à la croissance, on a montré que nombre de ces facteurs régulent l'expression d'ensembles spécifiques de gènes neuronaux pendant la différenciation. Dans le cas des gènes des neurotransmetteurs et des neuropeptides, de tels groupes de gènes, qui constituent un ensemble de marqueurs phénotypiques, peuvent permettre la reconnaissance d'un neurone particulier. Les cytokines neuropoïétiques ont été étudiées intensivement à cet égard, en particulier avec les neurones sympathiques comme cellules cibles (Fann et Patterson 1993a ; Patterson 1993 ; Patterson et Nawa 1993). De plus, dans des expériences sur des neurones sympathiques en culture, l'activine A, un membre de la super famille des TGF, et les cytokines neuropoïétiques induisent des groupes de gènes distincts mais non disjoints car ayant des éléments communs (M-j Fann et P. H. Patterson, soumis). L'activine A peut aussi imiter un facteur dérivé des cibles qui induit l'expression du neuropeptide somatostatine (SOM) dans des neurones de ganglions ciliés de culture (Coulombe *et al.* 1993). En outre, on trouve de l'ARNm de l'activine A dans des cellules cultivées à partir de cette cible (the choroid ; Coulombe *et al.* 1993). Par ailleurs, le BDNF peut induire sélectivement l'expression des neuropeptides SOM et du neuropeptide Y (NPY) dans des cultures de neurones corticaux de rat, sans affecter la survie neuronale dans cette population (Nawa *et al.* 1992). De même, les NGF peuvent induire sélectivement l'expression de neuropeptides particuliers dans les neurones sensoriels (Lindsay et Harmar 1989).

## Facteurs de croissance et de différenciation dans le système nerveux de l'adulte

Les facteurs de croissance et de différenciation sont actifs dans le système nerveux adulte normal et indemne, et ils sont aussi impliqués dans la réaction aux lésions. Il est clair que le système nerveux adulte vit dans un état d'équilibre dynamique (cf. Purves et Lichtman 1985). La dénervation d'un muscle squelettique adulte, ou le blocage de l'activité induite par le nerf, par exemple, provoquent une série de modifications dans les myotubes qui peuvent être interprétées comme un retour à l'état embryonnaire avant innervation. Quand, par la suite, les nerfs réinnervent les myotubes, une séquence de modifications, déjà observées lors du développement, se déroule à nouveau, produisant un muscle mature. Ainsi, l'état de différenciation du muscle

est plastique, et dépend de son innervation (cf. Patterson 1992).

Des phénomènes de plasticité similaires sont observés dans les fibres nerveuses elles-mêmes quand des déséquilibres sont introduits expérimentalement (cf. Purves et Lichtman 1985 ; Patterson 1992). Dans des muscles partiellement dénervés, les axones intacts restants bourgeonnent et innervent les myotubes dénervés. Un mécanisme fondé sur l'activité peut être invoqué dans ce cas encore parce que le bourgeonnement peut être induit par le blocage de la transmission nerf-muscle ou la paralysie du muscle et qu'une stimulation électrique du muscle peut empêcher le bourgeonnement induit par une dénervation partielle. Ces résultats et d'autres illustrent le fait que le système nerf-muscle mature est dans un état d'équilibre dynamique. Des phénomènes similaires ont été observés dans les synapses entre neurones. Les jonctions neurone-neurone ou neurone-muscle intactes et non perturbées chez le mammifère adulte présentent un bourgeonnement continu de petites branches axonales et dendritiques, une partie des gouttières post synaptiques est abandonnée et de nouveaux contacts synaptiques sont formés (Purves *et al.* 1987 ; Wigston 1989).

On peut provoquer le bourgeonnement depuis des synapses intactes par administration de facteurs trophiques comme l'IGF-2 et le CNTF (Caroni et Grandes 1990 ; Gurney 1992). Le NGF continue d'être synthétisé dans les tissus périphériques de l'adulte et transporté de façon rétrograde par les neurones sensoriels matures (Stockel *et al.* 1975 ; Goedert *et al.* 1980 ; Thoenen et Barde 1980). En outre, l'injection d'anticorps anti facteurs trophiques dans des animaux adultes peut induire des changements régressifs dans les populations neuronales sensorielles (Bjerre *et al.* 1975a,b ; Goedert *et al.* 1978 ; Johnson *et al.* 1986), et l'administration de NGF chez des rats adultes affecte les propriétés physiologiques des neurones sensoriels nociceptifs (Lewin *et al.* 1993). L'injection de NGF dans des cerveaux de rats âgés peut améliorer la mémoire spatiale, sans affecter le nombre de neurones positifs récepteurs à NGF dans le nucleus basalis (Fischer *et al.* 1991). Les aspects qualitatifs comme quantitatifs de l'expression des gènes neuronaux sont aussi dans un état de flux à maturité. La présence continue de facteurs neuropoïétiques et neurotrophiques est nécessaire au maintien de l'expression des neuropeptides par les neurones du système nerveux central (SNC) et périphérique en culture (Nawa *et al.* 1990 ; H. Nawa non publié). Le déroutage d'axones vers de nouvelles cibles chez le rat adulte peut aussi altérer le phénotype des neuropeptides (McMahon et Gibson 1987). Réciproquement, une perturbation de l'activité neuronale normale peut réguler l'expression des facteurs neurotrophiques. Par exemple, le blocage de l'activité nicotinique, cholinergique peut sur-réguler les ARNm des BDNF et NGF dans l'hippocampe adulte (Freedman *et al.* 1993). De plus, l'équilibre entre l'activité des systèmes glutaminergique et acide  $\gamma$ -aminobutyrique peut réguler le niveau en ARNm de BDNF et NGF dans cette structure (Zafra *et al.* 1991). Dans le système visuel, des variations physiologiques de la stimulation sensorielle peuvent induire des changements spectaculaires dans l'expression de BDNF dans le cortex visuel du rat adulte

(Castren *et al.* 1992). L'activité provoquée par la lumière peut contrôler la croissance et le bourgeonnement des axones dans le cortex visuel et l'administration de NGF peut empêcher le changement de dominance oculaire observée chez des rats et des chats privés d'un œil (Maffei *et al.* 1992).

Les cytokines neuropoïétiques peuvent aussi être impliquées dans la régulation de ces phénomènes. Par exemple, les niveaux des ARNm de CDF/LIF et de son récepteur sont au plus haut dans le cortex visuel et l'hippocampe, atteignant ses valeurs maximales à l'état adulte (Minami *et al.* 1991 ; Yamamori 1991 ; Patterson et Fann 1992 ; Banner et Patterson 1993). Par ailleurs, des souris chez qui le gène de CDF/LIF a été inactivé par recombinaison homologue présentent de sévères altérations de l'organisation neuronale et des phénotypes de l'hippocampe et du cortex visuel (Patterson *et al.* 1993). Néanmoins, on ne sait pas encore si ces altérations apparaissent pendant le développement ou à maturité. Il est clair que le cortex sensoriel de l'adulte est capable d'une énorme plasticité, présentant très rapidement des modifications majeures des cartes sensorielles (Eysel 1992). Il sera très intéressant de voir quel rôle les facteurs trophiques et de différenciation jouent dans ces remarquables changements.

Les stéroïdes constituent un autre groupe essentiel de facteurs trophiques et de différenciation actifs dans le SNC. Outre leurs effets organisationnels sur le cerveau embryonnaire (Breedlove 1992), les stéroïdes gonadiques peuvent réguler l'expression des neuropeptides dans le SNC adulte indépendamment des effets sur la survie et la croissance neuronale. L'œstrogène contrôle l'expression différentielle des ARNm de la cholecystokinine (CCK) et de la substance (SP) selon un dimorphisme sexuel dans l'amygdale (Simerly *et al.* 1989 ; Simerly 1990). La nature instructive de cette régulation est particulièrement frappante parce que ces deux neuropeptides sont co-exprimés dans les mêmes neurones. La nature physiologique de cette action est prouvée par la variation du nombre de neurones positifs à la CCK pendant le cycle œstral (Oro *et al.* 1988). La variation de la teneur en CCK rend probable le fait que le caractère de la transmission synaptique entre cette classe de neurones sensibles aux œstrogènes dans les amygdales et leurs cellules cibles dans l'aire pré optique, est modifié pendant le cycle œstral. De telles modifications ont été appelées "changements chimiques" de la transmission par ces cellules (Swanson 1983, 1991). Un autre exemple frappant de ce phénomène est la régulation différentielle de la galanine (GAL) et de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (progestérone) (LHRH) dans les neurones qui expriment ces deux neuropeptides simultanément (Merchenthaler *et al.* 1990). Par ailleurs l'estradiol peut modifier les circuits neuronaux très rapidement. Dans la période de 24 h entre le proœstrus et l'œstrus, par exemple, la densité synaptique dans la région CA1 de l'hippocampe diminue d'environ un tiers (Wooley et McEwen 1992), résultat cohérent avec les changements de densité synaptique provoqués par des manipulations expérimentales sur les niveaux hormonaux (Gould *et al.* 1990).

Dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, l'hormone glucocorticoïde exerce un rétrocontrôle négatif



sélectif sur l'expression du facteur de libération de la corticotropine (CRF) et de la vasopressine (VP), sans affecter les niveaux d'enképhaline et de neurotensine (cf. Swanson 1992). Les niveaux d'ARNm de CRF suivant la montée diurne de corticostérone, et une adrenalectomie se traduit par des CRF plus élevés et une augmentation massive de VP (Watts et Swanson 1989 ; Imaki *et al.* 1991). Le contrôle indépendant de 8 neuropeptides différents dans ces neurones peut refléter le fait que ces neurones sont supposés former des synapses différentes avec des fonctions différentes dans la mesure où leurs axones traversent l'hypothalamus, l'éminence médiane ou l'hypophyse antérieure (Swanson 1991). Les trois conditions physiologiques correspondant à, par ordre chronologique, une corticostérone circulant à bas, moyen ou haut niveau donneraient des neurones paraventriculaires ayant trois états chimiques distincts. Ce stéroïde, dans son rôle de facteur de différenciation neuronale, pourrait donc modifier le fonctionnement synaptique d'un circuit anatomiquement stable, ce qui représente la voie classique finale de médiation, à l'échelle de la minute, de la réponse adrénno-hypophysaire au stress, (cf. Imaki *et al.* 1991).

Les glucocorticoïdes peuvent aussi agir indirectement pour modifier l'expression des gènes neuronaux. Par exemple, la corticostérone (comme la testostérone) peut réguler l'expression des NGF dans les neurones et les astrocytes (Barbany *et al.* 1992 ; Lindholm *et al.* 1992). Cette hormone peut aussi inhiber la production de CDF/LIF par les cellules cardiaques et les cellules non neuronales des ganglions sympathiques (Fukada 1980 ; McLennen *et al.* 1980 ; Hart *et al.* 1991). Cette régulation peut modifier le phénotype de neurones cultivés avec ce type de cellules non neuronales.

Un autre aspect de l'action des cytokines dans le système nerveux de l'adulte est la réaction aux lésions. Des blessures du SNC ou l'interruption d'un nerf périphérique produisent une régulation en retour de la plupart des facteurs de croissance et de différenciation, dont les CDF/LIF, les NGF, les TGF- $\beta$ 1 et le facteur de maturation gliale  $\beta$  (Bosch *et al.* 1989 ; Thoenen 1991 ; Lindholm *et al.* 1992b ; Ip *et al.* 1993 ; Banner et Patterson 1993). Le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), l'IL-1 $\alpha$ , le FGF et le facteur de croissance épidermique (EGF) ont, de même, été impliqués dans la réponse aux lésions des nerfs (Eckensein *et al.* 1991 ; Lindholm *et al.* 1992b ; Martin et Tracey 1992 ; Unsicker *et al.* 1992b ; Bartfai et Schultzberg 1993 ; Cunningham et De Souza 1993 ; Rothwell et Relton 1993 ; Tchelingirian *et al.* 1993). Bien que l'interaction entre ces agents de signal et les neurones, les cellules gliales et les cellules immunitaires ne soit pas encore bien comprise, il se peut que les neurones abîmés participent à des boucles rétroactives impliquant des facteurs trophiques et de différenciation. Par exemple, en tranchant les nerfs post ganglionnaires ou en cultivant des ganglions sympathiques pendant 24 h, on induit les neuropeptides suivants : polypeptide intestinal vasoactif (VIP), SP et galanine (GAL) (Kessler et Black 1982 ; Zigmond *et al.* 1992) ; Hyatt-Sachs *et al.* 1993 ; Rao *et al.* 1993 ; J. L. Escary, Y. Sun, J. Perreau, P. H. Patterson, R. E. Zigmond, P. Brulet et S. C. Landis soumis). Il est à noter que les cytokines neuropoïétiques peuvent induire

les mêmes neuropeptides dans les neurones sympathiques. De plus, la section de ces nerfs ou la culture de ganglions entraîne une très importante élévation des ARNm CDF/LIF (Zigmond *et al.* 1992 ; Banner et Patterson 1993). La récente mise en évidence que des ganglions sympathiques de souris déficientes pour CDF/LIF ne présentent pas cette augmentation frappante de l'expression de VIP et de GAL en cas de mise en culture ou d'axotomie est à relier aux observations précédentes (Rao *et al.* 1993 ; J. L. Escary, Y. Sun, J. Perreau, P. H. Patterson, R. E. Zigmond, P. Brulet et S. C. Landis soumis). Ainsi, le CDF/LIF est le médiateur de la majeure partie de l'induction des neuropeptides survenant en réaction aux lésions.

Pourquoi le phénotype des neuropeptides est-il altéré quand les neurones sympathiques sont abîmés ? Une des raisons possibles est que les neuropeptides jouent un rôle trophique. Les lésions des tissus et l'inflammation, par exemple, altèrent l'expression des gènes neuronaux par le biais d'une élévation de l'activité nociceptrice, et l'on pense que les neuropeptides induits et les acides aminés excitateurs sont impliqués dans le bourgeonnement axonal et la plasticité associés à ces lésions et aux blessures nerveuses (Strand *et al.* 1991 ; Dubner et Ruda 1992). Une autre possibilité est que les neuropeptides puissent agir sur les cellules immunitaires. Un antagoniste de SP peut agir comme un inhibiteur puissant de l'inflammation neurogénique (Lembeck *et al.* 1992). Dans le cas de neurones sympathiques, il peut être important de changer les neuropeptides que les neurones produisent. Un relargage local de CDF/LIF induirait, de la part des neurones sympathiques, une production de neuropeptides connus pour attirer et activer les cellules immunitaires (VIP ET SP) (Goetzl et Spector 1990 ; Payan *et al.* 1992). Il est prouvé que les axones sympathiques participent à l'inflammation associée à l'arthrite (Levine *et al.* 1986). Un rôle de CDF/LIF dans la réaction du système nerveux aux lésions s'accorde bien avec les fonctions qu'on lui prête dans les réactions hématopoïétiques et hépatiques à l'infection (Gough et Williams 1989).

## Plasticité synaptique

Un fait essentiel parmi les questions abordées jusqu'ici est que les altérations dynamiques de l'expression des neuropeptides transmetteurs peuvent survenir sur des neurones matures. Cette réaction peut résulter de fluctuations normales de l'activité neuronale ou des niveaux hormonaux ou de la réponse à une lésion. Ces modifications de l'expression des gènes neuronaux peuvent entraîner des changements qualitatifs sur le mode de transmission synaptique (p.e bascule chimique), et influencent probablement les comportements associés au cycle œstral par exemple.

On croit aussi que les modifications de la transmission synaptique sont capitales pour les événements complexes comme l'apprentissage et la mémoire. La potentialisation à long-terme (LTP) de l'efficacité synaptique est l'un des mécanismes étudiés le plus intensivement à cet égard (cf. Stevens 1993). Les cytokines sont-elles impliquées dans cette potentialisation à long-terme et des types similaires de plasticité synaptique ? Clairement, l'expression des neurotrophines peut être régulée par l'activité neuronale en l'espace de quelques heures (Nystrom *et al.* 1986 ; Gall

*et al.* 1990 ; Isackson *et al.* 1991 ; Lu *et al.* 1991 ; Zafra *et al.* 1991). Par ailleurs un stimulus paradigme utilisé pour induire la LTP dans les couches de l'hippocampe augmente les ARNm des BDNF et les NT-3 (Patterson *et al.* 1992). La stimulation d'un néocortex intact entraîne le relargage de facteurs thermolabiles qui augmentent l'excroissance de neurites à partir des cellules PC12 et induit une LTP dans les couches de l'hippocampe (Sastrey *et al.* 1988). Les activités induisant la LTP dans le superfusat cortical sont hétérogènes en taille, allant de <3 à <50 kD (Xie *et al.* 1991). La fraction à haut poids moléculaire induit la LTP peu après son application, alors que les fractions plus petites demandent 50 min pour induire la potentialisation. Ces résultats laissent supposer que des molécules et des mécanismes divers sont impliqués.

Des cytokines connues et leurs antagonistes ont été testés aussi dans des expériences de LTP. Dans les couches de l'hippocampe, EGF et FGF accroissent la potentialisation de la population, l'amplitude du pic, et le champ d'excitation post synaptique potentiel de la courbe dans la région CA1 (Terlau et Seifert 1989, 1990). Ces effets sont observés aux doses de 6-60 ng/ml de cytokines (Abe *et al.* 1991). L'action de ces deux cytokines est différente ; l'accroissement de la LTP par EGF est plus importante pendant la première phase, alors que l'effet de FGF est plus important pendant la phase tardive (Terlau et Seifert 1990 ; Abe *et al.* 1991). Ces périodes de temps correspondent aux phases d'induction et de maintien de la LTP. L'administration de cytokines peut aussi être efficace sur l'animal vivant. EGF et FGF, mais pas NGF augmentent l'amplitude et la probabilité de l'induction de la LTP dans le gyrus denté de l'hippocampe intact (Ishiyama *et al.* 1991). Le mécanisme de la facilitation de la LTP par EGF se poursuit dans des neurones de l'hippocampe dissociés. En utilisant l'expérience fura-2, on trouve que EGF et bFGF accroissent de façon significative l'élévation du taux de calcium intracellulaire induite par le N-méthyl-D-aspartate (NMDA ; un analogue du glutamate) (Abe et Saito 1992a,b). Ces résultats suggèrent que ces deux protéines augmentent sélectivement les réponses médiées par les récepteurs au NMDA dans les neurones hippocampaux, un effet qui pourrait contribuer à la facilitation de la LTP par ces cytokines.

Contrastant avec les effets des EGF et des FGF, l'IL-1 $\beta$  induit une inhibition synaptique dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe de rat (Zeise *et al.* 1992). Ce résultat peut être dû à la fonction inhibitrice de SOM, qui peut être induite par l'IL-1b dans le cortex (Scarborough *et al.* 1989). L'interféron et l'IL2 peuvent supprimer une LTP établie antérieurement ainsi que son induction dans l'hippocampe (Bindoni *et al.* 1988 ; D'Arcangelo *et al.* 1991). Le TNF- $\alpha$  peut affecter la LTP 1 h après son addition aux couches hippocampales (Tancredi *et al.* 1992).

Les effets relativement rapides des cytokines dans ces expériences amènent la question suivante : influencent-elles la signalisation intercellulaire directement ou bien plutôt par le biais d'une altération de l'expression des gènes ? De nombreux récepteurs à cytokine ont des domaines à tyrosine kinase (Schlessinger et Ulrich 1992), et les résultats électrophysiologiques et génétiques impliquent que la LTP fasse intervenir des protéines kinases (cf. Madison *et al.* 1991 ; Silva *et al.* 1992a,b). Ainsi, les

cytokines pourraient en fait agir directement comme neuromodulateurs ou neurotransmetteurs.

Il est aussi possible que les modifications de l'expression génique dues aux cytokines soient impliquées dans l'apprentissage et la mémoire. Des changements à long-terme de l'efficacité synaptique impliquent la synthèse d'ARN et de protéines, et il est prouvé que certains aspects de la LTP peuvent aussi nécessiter la synthèse de nouvelles protéines (Stanton et Sarvey 1984). En fait, les cytokines peuvent induire des changements importants dans l'expression des neuropeptides assez rapidement ; une élévation de l'ordre de 20 fois des ARNm des SP et VIP ont été observés dans les ganglions sympathiques en 24 h (Roach *et al.* 1987). Ainsi, les actions instructives des cytokines pourraient être impliquées dans la plasticité synaptique à relativement court-terme, de même que dans la phase de consolidation de la mémoire ou sa conversion depuis le stockage à court-terme vers celui à long-terme. Une corrélation intrigante à cet égard est le résultat récent qui montre que l'un des gènes induits par le kainate analogue du glutamate dans le gyrus denté hippocampal est MyD118, un gène qui est aussi induit par les CDF/LIF et l'IL-6 dans les cellules myéloïdes (Nedivi *et al.* 1993). A défaut d'autre chose ce résultat suggère des voies de signalisations communes pour l'action des cytokines et l'activité impliquée dans la plasticité à long-terme.

Un autre niveau auquel les cytokines pourraient influencer l'apprentissage est dans les modifications morphologiques qui accompagnent l'apprentissage et les paradigmes comportementaux du même ordre. Il est maintenant clair que les connexions anatomiques sont continuellement remodelées dans les systèmes nerveux adultes comme en cours de développement, et que certaines de ces modifications peuvent être directement liées à l'apprentissage (cf. Greenough et Bailey 1988 ; Black *et al.* 1990 ; Greenough *et al.* 1990 ; Shatz 1990 ; Rose 1991 ; Patterson 1992c). Un exemple particulièrement intrigant dans ce contexte est celui des modifications structurales qui accompagnent la facilitation synaptique à long-terme chez l'Aplysie. Dans ce cas, l'augmentation des processus pré synaptiques exige la présence du neurone post synaptique, suggérant l'action d'un facteur trophique agissant de façon rétrograde (Glanzman *et al.* 1990 ; Mayford *et al.* 1992 ; Bailey *et al.* 1992). Une fois de plus, l'idée suggérée est que les mécanismes employés pour la mise en place du système de connexions peuvent être utilisés dans le cerveau mature pour modifier ces connexions (Kandel et O'Dell 1992).

## Perspectives

Il est clair que les cytokines peuvent agir comme des facteurs trophiques et de différenciation, et que ces agents sont probablement utilisés aussi bien en direction rétrograde qu'antérograde. Il y a émergence de nouvelles familles de cytokines et de récepteurs qui, avec les autres super familles sont impliqués dans (i) la réponse aux lésions et les processus de rétrocontrôle entre les systèmes immunitaire et nerveux, (ii) les fonctions de marche de l'organisme, (iii) les changements de plasticité synaptique impliqués dans l'apprentissage et la mémoire, et (iv) peut-être directement dans la transmission synaptique. La capacité à réguler l'expression

des neuropeptides, quantitativement et qualitativement ajoute une autre dimension à la plasticité et à la capacité de changement qui devient actuellement claire au vu des manipulations expérimentales du SNC. Cette régulation peut altérer de façon spectaculaire le fonctionnement synaptique, aussi bien rapidement, dans des expériences physiologiques à court-terme que sur une durée d'un jour ou d'un mois. Ces modifications du fonctionnement synaptique apparaissent contribuer de manière cruciale aux comportements animaux complexes tels que l'œstrus, la réponse aux lésions, et peut être aux rythmes circadiens. Alors que les preuves s'accumulent que les cytokines peuvent être impliquées dans les paradigmes expérimentaux de l'apprentissage et de la mémoire il n'est pas encore clair si cette implication se situe dans le

contexte de la régulation neurotransmetteur/neuropeptide, de la réorganisation physique des contacts synaptiques ou par le biais d'action directe sur les tyrosines kinases de la membrane et les cascades de signaux. Une autre limite est l'utilisation potentielle des cytokines dans le traitement des états pathologiques du système nerveux. Des essais cliniques sont en cours pour tester l'efficacité de ces agents dans des contextes neurotrophiques où des neurones meurent, mais ils pourraient aussi se montrer utiles pour la manipulation des déséquilibres transmetteur/neuropeptide dans les troubles mentaux. De plus, des tests génétiques sur des prédispositions à des états particuliers pourraient ouvrir la voie à des interventions prophylactiques précoces avec ces facteurs. ▼

**Remerciements :** je remercie Floreen Rooks-Les Pierre pour son aide à la préparation du manuscrit, et Herman Govan et Ming-ji Fann pour leurs commentaires d'une grande aide sur le texte.

## RÉFÉRENCES

1. Thoenen H. 1991. The changing scene of neurotrophic factors. *Trends Neurosci.* 14: 165-70.
2. Altin J. G., Bradshaw R. A. 1992. Nerve growth factor and related substances : structure and mechanism of action. In: Neurotrophic Factors. Laughlin S. E., Fallon J. H., ed. New York : Academic Press, 129-80.
3. Bazan J. F. 1991. Neuropoietic cytokines in the hematopoietic fold. *Neuro* 7: 197-208.
4. Patterson P. H. 1992. The emerging neuropoietic cytokine family : first CDF/LIF, CNTF and IL-6 ; next ONC, MGF and GCSF ? *Curr. Opin. Neurobiol.* 2: 94-7.
5. Fann M.-J., Patterson P. 1993. A novel approach to screen for cytokine effects on neuronal gene expression. *J. Neurochem.* 61: 1-7.
6. Ishii D. N. 1993. Neurobiology of insulin and insulin-like growth factors. In : Neurotrophic Factors. Laughlin S. E., Fallon J. H. ed. New York : Academic Press, 415-42.
7. LeRoith D., Roberts C. T. Jr., Werner H., Bondy C., Raizada M., Adamo M. 1993. Insulin-like growth factors in the brain. In : Neurotrophic Factors. Laughlin S. E., Fallon J. H. ed. New York : Academic Press, 391-414.
8. Hughes R. A., Sendtner M., Goldfarb M., Lindholm D., Thoenen H. 1993. Evidence that fibroblast growth factor 5 is a major muscle-derived survival factor for cultured spinal motoneurons. *Neuron* 10: 369-77.
9. Thomas K. A. 1993. Biochemistry and molecular biology of fibroblast growth factors. In : Neurotrophic Factors. Laughlin S. E., Fallon J. H. ed. San Diego : Academic Press, Inc., 285-312.
10. Unsicker K., Gehrke D., Stogbauer F., Westermann R. 1993. Trophic factors from chromaffin granules promote survival of peripheral and central nervous system neurons. *Neuroscience* in press.
11. Hutchins J., Jefferson V. 1992. Developmental distribution of platelet-derived growth-factor in the mouse central-nervous-system. *Dev. Brain Res.* 67: 121-35.
12. Eccleston P. A., Funa K., Heldin C. H. 1993. Expression of Platelet-derived growth-factor (PDGF) and PDGF alpha-receptors and beta-receptors in the peripheral nervous-system-an. *Develop. Bio.* Vol. 155: 459-70.
13. Collarini E. J., Richardson W. D. 1993. Growth factors for myelinating glial cells in the central and peripheral nervous systems. In : Neurotrophic Factors. Laughlin S. E., Fallon J. H., ed. San Diego : Academic Press, Inc., 489-508.
14. Morrison R. 1993. Epidermal growth factor : structure, expression, and functions in the central nervous system. In : Neurotrophic Factors. Laughlin S. E., Fallon J. H., ed. New York : Academic Press, 339-58.
15. Puolakkainen P., Twardzik D. R. 1993. Transforming growth factors alpha and beta. In : Neurotrophic Factors. Laughlin S. E., Fallon J. H. ed. San Diego : Academic press, Inc. 359-89.
16. Lin L.-F. H., Doherty D. H., Like J. D., Bektesh S., Collins F. 1993. GDNF : a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science* 260: 1130-2.
17. Doupe A. J., Patterson P. H. 1982. Glucocorticoids and the developing nervous system. *Curr. Top. in Neuroendocrinol.* 2: 23-43.
18. Weeks J. C., Levine R. B. 1990. Postembryonic neuronal plasticity and its hormonal control during insect metamorphosis. *Annu. Rev. Neurosci.* 13: 183-94.
19. Breedlove S. M. 1992. Sexual Dimorphism in the Vertebrate Nervous System. *J. Neurosci.* 12: 4133-42.
20. Weeks J. C., Roberts W. M., Trimble D. L. 1992. Hormonal regulation and segmental specificity of motoneuron phenotype during metamorphosis of the tobacco hornworm, *manduca sexta*. *Dev. Biol.* 149: 185-96.
21. Korsching S. 1993. The neurotrophic factor concept : a reexamination. *J. Neurosci.* 13: 2739-48.
22. Chao M. V. 1992. Neurotrophin receptors : a window into neuronal differentiation. *Neuron* 9: 583-93.
23. Meakin S. O., Shooter E. M. 1992. The nerve growth factor family of receptors. *Trends Neurosci.* 15: 323-31.
24. Davis S., Aldrich T. H., Stahl N., Pan L., Taga T., Kishimoto T., Ip N. Y., Yancopoulos G. D. 1993. LIFR $\beta$  and gp130 as heterodimerizing signal transducers of the tripartite CNTF receptor. *Science* 260: 1805-8.
25. Taga T., Kishimoto T. 1992. Cytokine receptors and signal transduction. *FASEB J.* 6: 3387-96.
26. Gearing D. P. 1993. The leukemia inhibitory factor and its receptor. *Adv. Immunol.* 53: 31-58.
27. Patterson P. H., Nawa H. 1993. Neuronal differentiation factors/cytokines and synaptic plasticity. *Cell* 72: 123-37.
28. Akwa Y., Young J., Kabbadj K., Sancho M. J., Zucman D., Vourch C., Jungtestas I., Hus Z. Y., Legoascone C. 1991. Neurosteroids : biosynthesis, metabolism and function of pregnenolone and dehydroepiandrosterone in the brain. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 40: 71-81.
29. Schlenger B. A., Arnold A. P. 1992. Circulating estrogens in a male songbird originate in the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 7650-3.
30. Hageman G. S., Kirchoff-Rempe M. A., Lewis G. P., Fisher S. K., Anderson D. H. 1991. Sequestration of basic fibroblast growth factor in the primate retinal interphotoreceptor matrix. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 6706-10.



31. Ferguson I. A., Schweitzer J. B., Johnson E. M. Jr. 1990. Basic fibroblast growth factor : receptor-mediated internalization metabolism, and anterograde axonal transport in retinal ganglion cells. *J. Neurosci.* 10: 2176-89.
32. Westermann R., Johannsen M., Unsicker K., Grothe C. 1990. Basic fibroblast growth factor (bFGF) immunoreactivity is present in chromaffin granules. *J. Neurochem.* 55: 285-92.
33. Presta M., Rifkin D. B. 1991. Immunoreactive basic fibroblast growth factor-like proteins in chromaffin granules. *J. Neurochem.* 56: 1087-8.
34. Unsicker K., Blotner D., Gehrke D., Grothe C., Heymann D., Stogbauer F., Westermann R. 1990. Characterization of trophic factor stored and secreted by neurons. In : *Molecular Aspects of Development and Aging of the Nervous System*. Lauder J. M., ed. New York : Plenum Press, 63-73.
35. Unsicker K., Bieger S., Blotner D., Flanders K., Gehrke D., Grothe C., Henkel A., Hull M., Meyer V., Oquendo P. *et al.*, 1992. The trophic cocktail made by chromaffin cells. *Rest. Neurol. Neurosci.* 4: 174.
36. Ernfors P., Wetmore C., Olson L., Persson H. 1990. Identification of cells in rat brain and peripheral tissues expressing mRNA for members of the nerve growth factor family. *Neuron* 5: 511-26.
37. Wetmore C., Cao Y., Petterson R. F., Olson L. 1991. Brain-derived neurotrophic factor : subcellular compartmentalization and interneuronal transfer as visualized with anti-peptide antibodies. *Proc. Natl. Sci. USA* 88: 9843-7.
38. Schecterson L. C., Bothwell M. 1992. Novel roles for neurotrophins are suggested by BDNF and NT-3 mRNA expression in developing neurons. *Neuron* 9: 449-63.
39. Oppenheim R. W. 1991. Cell death during development of the nervous system. *Annu. Rev. Neurosci.* 14: 453-501.
40. Goodman R. H. 1990. Regulation of neuropeptide gene expression. *Annu. Rev. Neurosci.* 13: 111-27.
41. Davis S., Aldrich T. H., Valensuela D. M., Wong V., Furth M. E., Squinto S. P., Yancopoulos G. D. 1991. The receptor for ciliary neurotrophic factor. *Science* 253: 59-63.
42. Friedman B., Scherer S. S., Rudge J. S., Helgren M., Morrissey D., McClain J., Wang D., Wiegand S. J., Furth M. E., Lindsay R. M. *et al.* 1992. Regulation of ciliary neurotrophic factor expression in myelin-related Schwann cells *in vivo*. *Neuron* 9: 295-305.
43. Woodard W. R., Nishi R., Meshul C. K., Williams T. E., Coulombe M., Eckenstein F. P. 1992. Nuclear and cytoplasmic localization of abasic fibroblast growth factor in astrocytes and CA2 hippocampal neurons. *J. Neurosci.* 12: 142-52.
44. Bandtlow C. E., Heumann R., Schwab M. E., Thoenen H. 1987. Cellular localization of nerve growth factor by *in situ* hybridization. *EMBO J.* 6: 891-9.
45. Ayer-LeLievre C., Olson L., Ebendal T., Seiger A., Persson H. 1988. Expression of the beta-nerve growth factor gene in hippocampal neurons. *Science* 240: 1339-41.
46. García-Segura L. M., Pérez J., Pons S., Rejas M. T., Torres-Alemán I. 1991. Localization of insulin-like growth factor I (IGF-I)-like immunoreactivity in the developing and adult rat brain. *Brain Res.* 560: 167-74.
47. Stock A., Kuzis K., Woodard W. R., Nishi R., Eckenstein F. 1992. Localization of acidic fibroblast growth factor in specific subcortical neuronal populations. *J. Neurosci.* 12: 4688-700.
48. Fann M.-J., Patterson P. 1993. New members of the neuropoietic cytokine family and activin A regulate the phenotype of cultured sympathetic neuron. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, in press.
49. Coulombe J. N., Schwal R., Parent A. S., Eckenstein F. P., Nishi R. 1993. Induction of somatostatin immunoreactivity in cultured ciliary ganglion neurons by activin in choroid cell-conditioned medium. *Neuron* 10: 899-906.
50. Nawa H., Bessho Y., Carnahan J., Nakanishi S., Mizuno K. 1993. Regulation of neuropeptide expression in cultured cerebral cortical neurons by BDNF. *J. Neurochem.* 60: 772-5.
51. Lindsay R. M., Harnar A. J. 1989. Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in adult sensory neurons. *Nature* 337: 362-4.
52. Purves D., Lichtman J. W. 1985. Principles of neural development. Sutherland, MA : Sinauer Associates Inc.
53. Patterson P. H. 1992. Process outgrowth and connection specificity. In : *An introduction to molecular neurobiology*. Hall Z., ed. Sunderland, MA : Sinauer Associates, 388-427.
54. Purves D., Hadley R. D., Voyvodic J. T. 1986. Dynamic changes in the dendritic geometry of individual neurons visualized over periods up to three months in the superior cervical ganglion of living mice. *J. Neurosci.* 6: 1051-60.
55. Wigston D. J. 1989. Remodeling of neuromuscular junctions in adult mouse soleus. *J. Neurosci.* 9: 639-47.
56. Caroni P., Grandes P. 1990. Nerve sprouting in innervated adult skeletal muscle induced by exposure to elevated levels of insulin-like growth factors. *J. Cell Biol.* 110: 1307-17.
57. Gurney M. E., Yamamoto H., Kwon Y. 1992. Induction of motor neuron sprouting *in vivo* by ciliary neurotrophic factor and basic fibroblast growth factor. *J. Neurosci.* 12: 3241-7.
58. Stockel K., Schwab M., Thoenen H. 1975. Specificity of retrograde transport of nerve growth factor in sensory neurons. A biochemical and morphological study. *Brain Res.* 89: 1-14.
59. Goedert M., Stoeckel K., Otten U. 1980. Biological importance of the retrograde axonal transport of nerve growth factor in sensory neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78: 5995-8.
60. Thoenen H., Barde Y. 1980. Physiology of nerve growth factor. *Physiol. Rev.* 60: 1284-335.
61. Bjerre B., Bjorklund A., Mobley W., Rosengren E. 1975. Short-and long-term effects of nerve growth factor on the sympathetic nervous system in the adult mouse. *Brain Res.* 94: 263-77.
62. Bjerre B., Wiklund L., Edwards D. C. 1975. A study of the de-and regenerative changes in the growth factors. *Brain Res.* 92: 257-78.
63. Goedert M., Otten U., Thoenen H. 1978. Biochemical effects of antibodies against nerve growth factor on developing and differentiated sympathetic ganglia. *Brain Res.* 148: 264-8.
64. Johnson E. M. Jr., Rich K. M., Yip H. K. 1986. The role of NGF in sensory neurons *in vivo*. *Trends Neurosci.* 9: 3-37.
65. Lewin G. R., Ritter A. M., Mendell L. M. 1993. Nerve growth factor-induced hyperalgesia in the neonatal and adult rat. *J. Neurosci.* 13: 2136-48.
66. Fischer W., Bjorklund A., Chen K., Gage F. H. 1991. NGF improves spatial memory in aged rodents as a function of age. *J. Neurosci.* 11: 1889-906.
67. Nawa H., Yamamori T., Le T., Patterson P. H. 1990. Generation of neuronal diversity : analogies and homologies with hematopoiesis. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 55: 247-53.
68. McMahon S. B., Gibson S. 1987. Peptide expression is altered when afferent nerves reinnervate inappropriate tissue. *Neurosci. Letters* 73: 9-15.
69. Freedman R., Wetmore C., Strömberg I., Leonard S., Olson L. 1993.  $\alpha$ -Bungarotoxin binding to hippocampal interneurons : immunocytochemical characterization and effects on growth factor expression. *J. Neurosci.* 13: 1965-75.
70. Zafra F., Castren E., Thoenen H., Lindholm D. 1991. Interplay between glutamate and  $\gamma$ -aminobutyric acid transmitter systems in the physiological regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor synthesis in hippocampal neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 10037-41.
71. Castren E., Zafra F., Thoenen H., Lindholm D. 1992. Light regulates expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 9444-8.
72. Maffei L., Berardi N., Domenici L., Parisi V., Pizzorusso T. 1992. Nerve growth factor (NGF) prevents the shift in ocular dominance distribution

- of visual cortical neurons in monocularly deprived rats. *J. Neurosci.* 12: 4651-62.
73. Minami M., Kuraishi Y., Satoh M. 1991. Effects of kainic acid on messenger RNA levels of IL-1B, IL-6, TNFa and LIF in the rat brain. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 176: 593-8.
74. Yamamori T. 1991. Localization of cholinergic differentiation factor /leukemia inhibitory factor mRNA in the rat brain and peripheral tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 7298-302.
75. Patterson P. H., Fann M.-J. 1992. Further studies of the distribution of CDF/LIF mRNA. *Ciba Foundation Symp.* 167: 125-40.
76. Banner L. R., Patterson P. H. 1993. Tissue distribution, developmental expression and response to injury of rat CDF/LIF and its receptor. *Soc. Neurosci.* 19: in press.
77. Patterson P. H., Bugga L., Stewart C. L. 1993. CDF/LIF-deficient mice display an altered complement of neuronal phenotypes in the CNS. *Soc. Neurosci.* 19: in press.
78. Eysel U. T. 1992. Remodelling receptive fields in sensory cortices. *Curr. Bio.* 2: 389-91.
79. Simerly R. B., Young B. J., Capozza M. A., Swanson L. W. 1989. Estrogen differentially regulates neuropeptide gene expression in a sexually dimorphic olfactory pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 4766-70.
80. Simerly R. B. 1990. Hormonal control of neuropeptide gene expression in sexually dimorphic olfactory pathways. *Trends Neurosci.* 13: 104-10.
81. Oro A. E., Simerly R. B., Swanson L. W. 1988. Estrous cycle variations in levels of cholecystokinin immunoreactivity within cells of three interconnected sexually dimorphic forebrain nuclei. *Neuroendocrinology* 47: 225-35.
82. Swanson L. W. 1983. Neuropeptides-new vistas on synaptic transmission. *Trends Neurosci.* 6: 194-5.
83. Swanson L. W. 1991. Biochemical switching in hypothalamic circuits mediating responses to stress. *Prog. Brain Res.* 87: 181-200.
84. Merchenthaler I., Lopez F. J., Lennard D. E., Negro-Vilar A. 1991. Sexual differences in the distribution of neurons coexpressing galanin and luteinizing hormone-releasing hormone in the rat brain. *Endocrinology* 129: 1977-86.
85. Wooley C. S., McEwen B. S. 1992. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse during the estrous cycle in the adult rat. *J. Neurosci.* 12: 2549-54.
86. Gould R., Wooley C. S., Frankfurt M., McEwen B. S. 1990. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J. Neurosci.* 10: 1286-91.
87. Watts A. G., Swanson L. W. 1989. Diurnal variations in the content of preprocratotropic-releasing hormone messenger ribonucleic acids in the hypothalamic paraventricular nucleus of rats of both sexes as measured by *in situ* hybridization. *Endocrinology* 125: 1734-8.
88. Imaki T., Nahan J.-L., Rivier C., Sawchenko P. E., Vale W. 1991. Differential regulation of corticotropin-releasing factor mRNA in rat brain regions by glucocorticoids and stress. *J. Neurosci.* 11: 585-99.
89. Barbany G., Persson H. 1992. Regulation of Neurotrophin mRNA expression in the rat brain by glucocorticoids. *Euro. J. Neurosci.* 4: 396-403.
90. Lindholm D., Castren E., Hengerer B., Zafra F., Berninger Benedikt B., Thoenen H. 1992. Differential regulation of nerve growth factor (NGF) synthesis in neurons and astrocytes by glucocorticoid hormones. *Eur. J. Neurosci.* 4: 404-10.
91. Fudaka K. 1980. Hormonal control of neurotransmitter choice in sympathetic neurone cultures. *Nature* 287: 553-5.
92. McLennan I. S., Hill C. E., Hendry I. A. 1980. Glucocorticoids modulate transmitter choice in developing superior cervical ganglion. *Nature* 283: 206-7.
93. Bosch E. P., Zhong W., Lim R. 1989. Axonal signals regulate expression of glia maturation factor-beta in Schwann cells: an immunohistochemical study of injured sciatic nerves and cultured Schwann cells. *J. Neurosci.* 9: 3690-8.
94. Lindholm D., Castren E., Kiefer R., Zafra F., Thoenen H. 1992. Transforming growth factor-B1 in the rat brain: increase after injury and inhibition of astrocyte proliferation. *J. Cell Biol.* 117: 395-400.
95. Ip N. Y., Wiegand S. J., Morse J., Rudge J. S. 1993. Injury-induced regulation of ciliary neurotrophic factor mRNA in the adult rat brain. *Euro. Neurosci. Assoc.* 5: 25-33.
96. Eckenstein F. P., Shipley G. D., Nishi R. 1991. Acidic and basic fibroblast growth factors in the nervous system: distribution and differential alteration of levels after injury of central versus peripheral nerve. *J. Neurosci.* 11: 412-9.
97. Martin S. B., Tracey K. J. 1992. Tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF) in neuroimmunology. *Adv. Neuroimmunol.* 2: 125-38.
98. Unsicker K., Grothe C., Westermann R., Wewetzer K. 1992. Cytokines in neural regeneration. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2: in press.
99. Barfati T., Schultzberg M. 1993. Cytokines in neuronal cell types. *Neurochem. Int.* 22: 435-44.
100. Cunningham E. T. Jr., De Souza E. B. 1993. Interleukin 1 receptors in the brain and endocrine tissues. *Immun. Today* 14: 171-6.
101. Rothwell N. J., Relton J. K. 1993. Involvement of cytokines in acute neurodegeneration in the CNS. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 17: 217-27.
102. Tchelingirian J.-L., Quinonero J., Booss J., Jacque C. 1993. Localization of TNFa and IL-1 $\alpha$  immunoreactivities in striatal neurons after surgical injury to the hippocampus. *Neuron* 10: 213-24.
103. Kessler J. A., Black I. B. 1981. Regulation of substance P in adult rat sympathetic ganglia. *Brain Res.* 234: 182-7.
104. Zigmond R. E., Hyatt-Sachs H., Baldwin C., Qu X., Sun Y., McKeon T. W., Schreiber R. C., Vaidyanathan U. 1992. Phenotypic plasticity in adult sympathetic neurons: changes in neuropeptide expression in organ culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 1507-11.
105. Hyatt-Sachs H., Schreiber R. C., Bennet T. A., Zigmond R. E. 1993. Phenotypic plasticity in adult sympathetic ganglia *in vivo*: effects of deafferentation and Axotomy on the expression of vasoactive intestinal peptide. *J. Neurosci.* 13: 1642-53.
106. Rao M. S., Sun Y., Vaidyanathan U., Landis S. C., Zigmond R. E. 1993. Regulation of Substance P is similar to that of vasoactive intestinal peptide after axotomy or explantation of the rat superior cervical ganglion. *J. Neurobiol.* 24: 571-80.
107. Strand F. L., Rose K. J., Zuccarelli L. A., Kume J., Alves S. E., Antonawich F. J., Garrett L. Y. 1991. Neuropeptide hormones as neurotrophic factors. *Physiol Rev.* 71: 1017-46.
108. Dubner R., Ruda M. A. 1992. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci.* 15: 96-103.
109. Lembeck F., Donnerer J., Tsuchiya M., Nagahisa A. 1992. The non-peptide tachykinin antagonist, CP-96,345, is a potent inhibitor of neurogenic inflammation. *Br. J. Pharmacol.* 105: 527-30.
110. Goetzl E. J., Spector H. H., eds. 1990. Neuroimmune networks: physiology and disease. Boca Raton: CRC Press.
111. Payan D. G. 1992. The role of neuropeptides in inflammation. In: Inflammation: basic principles and clinical correlates. Gallin J. I., Goldstein I. M., Snyderman R., ed. New York: Raven Press.
112. Levine J. D., Dardick S. J., Roizen M. F., Helms C., Basbaum A. I. 1986. Contribution of sensory afferents and sympathetic efferents to joint injury in experimental arthritis. *J. Neurosci.* 6: 3423-9.
113. Gough N. M., Williams R. L. 1989. The pleiotropic actions of leukemia inhibitory factor. *Cancer Cells* 1: 77-80.
114. Stevens C. F. 1993. Quantal release of neurotransmitter and long-term potentiation. *Cell* 72: 55-63.
115. Nystrom B., Hamberger A., Karlsson J.-O. 1986. Changes of extracellular protein in hippocampus during depolarization. *Neurochem. Int.* 1: 55-9.
116. Gall C. M., Lauterborn J., Isackson P. J. 1990. Seizures, neuropeptide regulation and messenger-RNA expression in the hippocampus. *Prog. Brain Res.* 83: 371-90.



117. Isackson P. J., Huntsman M. M., Murray K. D., Gall C. M. 1991. BDNF mRNA expression is increased in adult rat forebrain after limbic seizures : temporal patterns of induction distinct from NGF. *Neuron* 6: 937-48.
118. Lu B., Yokoyama M., Dreyfus C. F., Black I. B. 1991. Depolarizing stimuli regulate nerve growth factor gene expression in cultured hippocampal neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 6289-92.
119. Patterson S. L., Grover L. M., Schwartzkroin P. A., Bothwell M. 1992. Neurotrophin expression in rat hippocampal slices-a stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increases in BDNF and NT-3 messenger-RNAs. *Neuron* 9: 1081-8.
120. Sastry B. R., Chirwa S. S., May P. B. Y., Maretic H. 1988. Substances released during tetanic stimulation of rabbit neocortex induce neurite growth in PC-12 cells and long-term potentiation in guinea pig hippocampus. *Neurosci Lett* 91: 101-5.
121. Xie Z., Morishita W., Kam T., Maretic H., Sastry B. R. 1991. Studies on substances that induce long-term potentiation in guinea-pig hippocampal slices. *Neuroscience* 43: 11-20.
122. Terlau H., Siefert W. 1989. Influence of epidermal growth factor on long-term potentiation in the hippocampal slice. *Brain Res* 484: 352-6.
123. Terlau H., Siefert W. 1990. Fibroblast growth factor enhances long-term potentiation in the hippocampal slice. *Eur. J. Neurosci.* 2: 973-7.
124. Abe K., Xie F., Saito H. 1991. Epidermal growth factor enhances short-term potentiation and facilitates inductions of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Brain Res.* 547: 171-4.
125. Ishiyama J., Saito H., Abe K. 1991. Epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor promote the generation of long-term potentiation in the dentate gyrus of anesthetized rats. *Neurosci. Res.* 12: 403-11.
126. Abe K., Saito H. 1992. Epidermal growth factor selectively enhances NMDA receptor-mediated increase of intracellular  $Ca^{2+}$  concentration in rat hippocampal neurons. *Brain Res.* 587: 102-8.
127. Abe K., Saito H. 1992. Selective enhancement by basic fibroblast growth factor of NMDA receptor-mediated increase of intracellular  $Ca^{2+}$  concentration in hippocampal neurons. *Brain Res.* 595: 128-32.
128. Zeise M. L., Madamba S., Siggins G. R. 1992. Interleukin-1B increases synaptic inhibition in rat hippocampal pyramidal neurons *in vitro*. *Regul. Pep.* 39: 1-7.
129. Scarborough D. E., Lee S. L., Dinarello C. A., Reichlin S. 1989. Interleukin-1B stimulates somatostatin biosynthesis in primary cultures of fetal rat brain. *Endocrinology* 124: 549-51.
130. Bindoni M., Perciavalle V., Berretta S., Belluardo N., Diamanstein T. 1988. Interleukin 2 modifies the bioelectric activity of some neurosecretory nuclei in the rat hypothalamus. *Brain Res.* 462: 10-4.
131. D'Arcangelo G., Grassi F., Ragozzino D., Santoni A., Tancredi V., Eusebi F. 1991. Interferon inhibits synaptic potentiation in rat hippocampus. *Brain Res.* 564: 245-8.
132. Tancredi V., D'Arcangelo G., Grassi F., Tarroni P., Palmieri G., Santoni A., Eusebi F. 1992. Tumor necrosis factor alters synaptic transmission in rat hippocampal slices. *Neurosci. Lett.* in press.
133. Schlessinger J., Ullrich A. 1992. Growth factor signaling by receptor tyrosine kinases. *Neuron* 9: 383-91.
134. Madison D. V., Malenka R. C., Nicoll R. A. 1991. Mechanisms underlying long-term potentiation of synaptic transmission. *Annu. Rev. Neurosci.* 14: 379-97.
135. Silva A. J., Stevens C. F., Tonegawa S., Wang Y. 1992. Deficient hippocampal long-term potentiation in  $\alpha$ -calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 257: 201-6.
136. Silva A. J., Paylor R., Wehner J. M., Tonegawa S. 1992. Impaired spatial learning in  $\alpha$ -calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 257: 206-11.
137. Stanton P. K., Sarvey J. M. 1984. Blockade of long-term potentiation in rat hippocampal CA1 region by inhibitors of protein synthesis. *J. Neurosci.* 4: 3080-8.
138. Roach A., Adler J. E., Black I. B. 1987. Depolarizing influences regulate preprotachykinin mRNA in sympathetic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 5078-81.
139. Nedivi E., Hevroni D., Naot D., Israeli D., Citri Y. 1993. Numerous candidate plasticity-related genes revealed by differential cDNA cloning. *Nature* 363: 718-22.
140. Greenough W. T., Bailey C. H. 1988. The anatomy of a memory : convergence of results across a diversity of tests. *Trends Neurosci.* 11: 142-7.
141. Black J. E., Isaacs K. R., Anderson B. J., Alcantara A. A., Greenough W. T. 1990. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 5568-72.
142. Greenough W. T., Withers G. S., Wallace C. S. 1990. Morphological changes in the nervous system arising from behavioral experience : what is the evidence that they are involved in learning and memory ? In : *The Biology of Memory : Symposia Medica Hoechst 23* Squire L. R. Lindelaub E., ed. Stuttgart : F. K. Schattauer Verlag, 159-85.
143. Schatz C. J. 1990. Impulse activity and the patterning of connections during CNS development. *Neuron* 5: 745-56.
144. Rose S. P. R. 1991. How chicks make memories: the cellular cascade from c-fos to dendritic remodeling. *Trends Neurosci* 14: 390-7.
145. Glanzman D. L., Kandel E. R., Schacher S. 1990. Target-dependent structural changes accompanying long-term synaptic facilitation in Aplysia neurons. *Science* 249: 799-802.
146. Mayford M., Barzilai A., Keller F., Schacher S., Kandel E. R. 1992. Modulation of an NCAM-related adhesion molecule with long-term plasticity in Aplysia. *Science* 256: 638-44.
147. Bailey C. H., Chen M., Keller F., Kandel E. R. 1992. Serotonin-mediated endocytosis of apCAM : an early step of learning-related synaptic growth in Aplysia. *Science* 256: 645-9.
148. Kandel E. R., O'Dell T. J. 1992. Are adult learning mechanisms also used for development ? *Science* 243-5.